ضعف المناعة الأولي (ض.م.أ)

(درس لطلبة السنة الرابعة طب في كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء 2013)

Primary Immunodeficiencies(DIP)

الدكتورة بشرى ضاهر
الطب العام، الرباط

الأستاذ أحمد عزيز بوصفيحة
أستاذ طب الأطفال
المسؤول عن وحدة المناعة السريرية،
مستشفى الأطفال، المركز
الصحي الجامعي ابن رشد بالدار البيضاء
كلية الطب جامعة الحسن الثاني

رئيس الجمعية المغربية لضعف المناعة الأولي
www.pid-moroccansociety.org

رئيس جمعية هاجر لمساعدة الأطفال المصابين
ب ض.م.أ
www.hajar-maroc.org

كاتب عام الجمعية الأفريقية ل ض.م.أ
www.asid.ma
رئيس الجمعية المغربية للتواصل الصحي
www.tawassol.ma

مقدمة:

يعتبر ضعف المناعة الأولي مجموعة مكونة من 300 مرضا وراثيا، يجعل المريض عرضة للإصابة بتعفنات متكررة و/أو وخيمة، ويعرضه أيضا بنسبة أقل لتطور المناعة الذاتية، الالتهابات الذاتية، الأورام والحساسية.

♦ تعد أمراض ض.م.أ مقاربة جديدية ضمن علم الأمراض التعفنية عند الإنسان، حيث تهتم أيضا بضعف حالة الشخص الحامل للمكروب.

♦ لم يعد ض.م.أ مرضا نادرا، فانتشاره يقدر بحوالي 1200/1 نسمة عبر العالم. ومن المؤكد أن هذا الانتشار أكثر ارتفاعا في الدول التي يشيع فيها زواج الأقارب (مثل المغرب 15%، المملكة العربية السعودية 52%).

♦ كما لا يحصي السجل المغربي ل ض.م.أ سوى 500 مريض منذ سنة 1997 وحتى حدود سنة 2013 في حين أنه حسب التقديرات العالمية يجدر إحصاء 2500 مريض ومن هنا نستنتج أنه يجب بذل مجهودات كبيرة لتحسيس الأطباء بهذا النوع من الأمراض.

آلية الإمراض:

♦ تنتج المظاهر السريرية الملاحظة في حالة ض.م.أ عن اضطراب جهاز المناعة المسؤول عن سلامة الجسم، عن حماية الفرد ضد المكروبات وضد الخلايا السرطانية ويعد كذلك مسؤولا عن مدى تحمل الجسم لمكوناته.

♦ ينتج المئتا وخمسون مرضا المُشَكِّلَة ل ض.م.أ. عن توقف نمو أو نضج الخلايا المناعية التي تتمثل أساسا في اللمفاويات ب، ت والبلعميات.

♦ مجموعة ض.م.أ. التي تصيب اللمفاويات ت تسمى العوز المناعي المشترك، وذلك لأنه يكون مصحوبا دائما بخلل في اللمفاويات ب، كما أن هذا العوز يمكن أن يكون كميا (قلة اللمفاويات، مثلا: العوز المناعي المشترك الوخيم) أو وظيفيا (غياب قلة اللمفاويات، مثلا: عيب في التعبير عن الجزيئة HLA نوع II، وهو مرض شائع في المغرب العربي).

♦ تسمى مجموعة ض.م.أ. التي تصيب اللمفاويات ب ضعف المناعة الخلطي، حيث لاتكون مصحوبة بإصابة المفاويات ت ولكن يمكن أن يصاحبها خلل في البلعميات، من بين الأمراض الأكثر شيوعا في هذه المجموعة نذكر: فقد غاماغلوبيلين الدم لبروتون (مرتبط بالصبغي X، مصحوب بغياب المفاويات ب في

الدم) والعوز المناعي المشترك المتغير (الأكثر شيوعا في العالم، يصيب الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و30 سنة، ويتميز بتواجد اللمفاويات ب في الدم ولكن إفرازها لمضادات الأجسام ضعيف)؛

♦ يمكن أن يكون ضعف المناعة الذي يصيب البلعميات إما كميا (قلة العدلات) أو وظيفيا (ورم حبيبي انثاني مزمن: غياب عملية إبادة الجراثيم) أو خلل في التصاق الكريات البيضاء (يمكن أن تفوق متعددات النواة 50000 لكن العدوى لا تكون مصحوبة بتكون قيح لأن متعددات النواة لا يمكنها الانسلال نحو البؤرة التعفنية)؛

♦ هناك أنواع أخرى من ض.م.أ مثل خلل المتممات (يجعل المريض أكثر عرضة للإصابة بالتهاب السحايا القيحي المتكرر) متلازمة الالتهاب الذاتي (تتمثل في حمى وراثية متقطعة في غياب أي عدوى وتكون مرتبطة بخلل في الأنتيرلوكين 12)؛

♦ ظهرت خلال العشر سنوات الأخيرة أنواع جديدة لضعف المناعة تجعل المريض عرضة للإصابة بفئة معينة من المتعضيات (كالمتفطرات) أو نوع واحد من الميكروبات (مثل القابلية الوراثية للمريض للمكورات الرئوية pneumocoque، لفيروس الهربس البسيط herpès simplex virus، للمُبْيَضّة candida أو لعصيات كوخ bacille de Koch).

طرح إمكانية الإصابة ب ض.م.أ :

يجب البحث عن ض.م.أ في حالة الإصابة بالتهابات غير اعتيادية إما بتكرارها (أكثر من 4 التهابات في السنة)، أو بحدثها (تهدد حياة المريض)، أو بتعدد مواضعها، أو بطبيعة المتعضيات المسؤولة عنها (متعضيات انتهازية: المتكيسة Pneumocystis، الفيروسة المضخمة للخلايا CMV، الرّشاشِيّة Aspergillus).

ومما يدل أكثر على الإصابة بض.م.أ. أمام هذا النمط من العدوى هو وجود قرابة بين الأبوين، ظهورحالات مماثلة عند الإخوة، تدهور الحالة العامة للمريض، الإصابة بأمراض المناعة الذاتية، تكون ورم أو الإصابة بالحساسية.

أقسام ض.م.أ :(انظر الجدول رقم II)

يمكن تقسيم أمراض ضعف المناعة الأولي إلى 4 مجموعات:

- عوز مناعي مشترك (يصيب اللمفاويات ت).
- عوز مناعي خلطي (يصيب اللمفاويات ب).
- عوز مناعي خلقي (خلل البلعميات، المتممات).
- عوز مناعي معقد (يجمع بين ضعف المناعة وإصابة أعضاء أخرى كالجلد (برص، متلازمة غريسيلي) أو الجهاز العصبي (فقد الانتظام مع توسع الشعيرات).

استراجية التحري أمام الشك في الإصابة ب ض.م.أ:

♦ يجب دائما في حالة الشك في الإصابة ب ض.م.أ. حذف إمكانية الإصابة بفيروس فقدان المناعة المكتسب.

♦ تتمثل الفحوصات الأولية في إجراء سيرولوجيا فيروس ضعف المناعة المكتسب، الصيغة الدموية (للبحث عن قلة اللمفاويات أو قلة العدلات) قياس وزني للغلوبينات المناعية نوع أ، م، ج، و (للبحث عن فقد غاماغلوبيلين الدم، خلل في الغلوبيلين المناعي نوع أ، متلازمة فرط الغلوبيلين المناعي م أو متلازمة فرط الغلوبيلين المناعي و)، عد تحث الأصناف اللمفاوية (اللمفاويات ت:CD3، 4 CD، 8CD/ اللمفاويات ب: CD،2 CD 19/ اللمفاويات القاتلة: CD،56 CD 16).

♦ نلجأ في حالة سلامة نتائج الفحوصات الأولية لتحليل وظيفة البلعميات عن طريق فحص نتروبلو تترازوليم (يكشف عن وظيفة إبادة

الجراثيم لتشخيص داء الورم الحبيبي الإنثاني المزمن).

♦ ويفضل كذلك في حالة سلامة نتيجة هذا الفحص الاتصال بمراكز متخصصة في ضعف المناعة بهدف إجراء فحوصات أخرى مثل تحليل محور الأنتيرلوكين 12 أو الأنتيرفيرون غاما لتشخيص القابلية الوراثية للمريض للمنفطرات أو طلب فحص البيولوجيا الجزيئية.

أهم أمراض ض.م.أ :

(انظر الجدول رقم II)

خلاصة:

♦ يجدر التفكير في إمكانية الإصابة بضعف المناعة في حالة معاناة الطفل من تعفنات غير اعتيادية.
♦ يجب أولا حذف الإصابة بفيروس ضعف المناعة المكتسب.
♦ توجهنا التعفنات الانتهازية نحو إمكانية الإصابة بخلل في اللمفاويات ت: عوز مناعي مشترك وخيم (قلة اللمفاويات)، أو خلل وظيفي، واللذان يستوجبان علاجا استعجاليا عن طريق التطعيم الخيفي بالنخاع العظمي.
♦ يؤدي تكرار الإصابة بالتهابات رئوية عليا وسفلى إلى توسع سريع للقصبات الهوائية، الشيء الذي يشير إلى الإصابة بخلل في الغلوبيلين المناعي (عوز مناعي خلطي)، ويستلزم التعويض الشهري ومدى الحياة بالغلوبيلين المناعي.
♦ تحيلنا العدوى بالرشاشية إلى التفكير في إمكانية الإصابة بالورم الحبيبي الإنثاني المزمن والذي نعتمد في علاجه على الإتراكونازول.

الجدول رقمII : أقسام ضعف المناعة الأولي

ض.م.أ.	عوز مناعي خلطي	عوز مناعي مشترك	عوز مناعي معقد	عوز مناعي خلقي
سن بداية المرض	6 أشهر- العقد الثاني	6-3 أشهر	أكثر من سنتين	حديثي الولادة
العلامات السريرية	-أكثر من التهابين رئويين / السنة -أكثر من 4 التهابات أذن/ السنة - توسع القصبات - اسهال متكرر، قيح الجلد	- التهاب رئوي خلالي - اسهال مزمن - التهاب الفم الفطاري المقاوم للعلاج - تسمم الدم	- اضطراب الإنتظام وتوسع الشعيرات - فرفرية +إكزيمة - شعر رمادي نقص كالسيوم الدم+تشوهات قلبية	خراج كبدي، جلدي و رئوي -التهاب الرئة -تأخر سقوط الحبل السري -التهاب السحايا المتكرر
علم الأحياء	المتعضيات خارج الخلايا: المكورة الرئوية، المستدمية النزلية، الجياردية	المتعضيات الانتهازية داخل الخلايا: المتكيسة الرئوية الجؤجئية، الفيروسة المضخمة للخلايا، المبيضة السلمونية.	متعضيات داخل و خارج الخلايا	العنقدية، الرشاشية، المتفطرات غير النوعية
علم المناعة	رحلان كهربائي بروتيني قياس مضادات الأجسام أ، ج،م -عد اللمفاويات ب	-قلة اللمفاويات -عد تحت الأصناف اللمفاوية - واصمات مميزة	-الصفائح الدموية - ألفا فيتو بروتين - مضادات الأجسام: أ، ج،ج2	- الصيغة الدموية - فحص نتروبلو تترازوليم - المتممات CH50
العلاج	-مضادات الأجسام عبر الوريد - مضادات حيوية	- زرع النخاع العضمي - مضادات الأجسام عبر الوريد - كوتريموكسازول	- زرع النخاع العضمي - مضادات الأجسام عبر الوريد - كوتريموكسازول	- كوتريموكسازول - إيتراكونازول CSF-G
أمثلة	- مرض بروتون،عوز مناعي مشترك متغير - متلازمة فرط الغلوبيلين م،عوز الغلوبين المناعي أ	- عوز مناعي مشترك وخيم - عيب في التعبير عن الجزيئة HLA نوع II	-اضطراب الإنتظام- توسع الشعيرات،ويسكوت ألدوتش،غريسيلي، دي جورج	-قلة العدلات الخلقي،ورم حبيبي مزمن انثاني، عوز في التصاق اللمفاويات، خلل في المتممات

الجدول رقم III: أهم أمراض ض.م.أ.

	عوز مناعي مشترك وخيم	مرض بروتون	ورم حبيبي إنثاني مزمن	التعرض المنديلي للمكروبات
سن بداية المرض	قبل 6 أشهر	6-12 شهرا	بداية مبكرة: المرحلة الوليدية	6-12 شهرا
أهم العلامات السريرية	- سلاق(التهاب الفم الفطاري) مقاوم للشفاء - اسهال، هزال - التهاب رئوي خلالي، تسمم الدم	- التهابات أنفية اذنية حنجرية - التهاب الرئة، اسهال، تقيح الجلد مضاعفات: توسع القصبات، التهاب الدماغ	خراج الكبد، الرئة أو الجلد	- حدوث التهاب عام و قاتل عقب التلقيح ب الب.س.ج. - داء السل الوخيم عند الطفل و الكبير
علم الأحياء	المتعضيات الإنتهازية: الفيروسة المضخمة للخلايا، المتكيسة الرئوية الجؤجئية، المبيضة. المتعضيات الإعتيادية:المكورة الرئوية، المستدمية، العنقودية.	المتعضيات الممحفضة: المكورات الرئوية، الستدمية.	العنقودية، الرشاشية	متفطرة غير إعتيادية: ب.س.ج، متفطرة بيئية عصيات سلية
علم المناعة	- الصيغة الدموية: قلة اللمفاويات، - تحت الأصناف اللمفاوية:نقصDC3، - علم الجينات	- رحلان كهربائي للبروتينات:فقد غاماغلوبيلين الدم، نقص مضادات الأجسام ا، ج، م (-2DS) - اللمفاويات ب: منعدمة - خلل في الأنزيم: بروتون تيروزين كيناز.	فحص نتروبلو تترازوليم	خلل في الأنتيرفيرون γ
أساسيات العلاج	- التطعيم الخيفي للنخاع العظمي - المعالجة الجينية - مضاد حيوي وقائي (كوتريموكسازول)	- التعويض الشهري و لمدى الحياة بمضادات الأجسام عبر الوريد أو تحت الجلد - مضاد حيوي وقائي (كوتريموكسازول)	- الوقاية من العدوى بالرشاشية بالإيتراكونازول، - التطعيم الخيفي للنخاع العضمي في الحالات الوخيمة	- الأنتيرفيرون γ في الحالات المعتدلة التطعيم الخيفي للنخاع العظمي في الحالات الوخيمة

موقع الرابطة العربية لضعف المناعة الأولي - www.arapid.org